

001588829

WPI Acc No: 1976-23226X/197613

2-Aminobenzimidazole derivs - by reaction of cyanamide soln. with an aromatic diamine salt

Patent Assignee: YOSHITOMI PHARM IND KK (YOSH)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 51016669	A	19760210			197613	B

Priority Applications (No Type Date): JP 7487293 A 19740729

Abstract (Basic). JP 51016669 A

Cpds. of formula (I) are reacted with a cyanamide soln. at <90 degrees C in the presence of an organic solvent whose azeotropic temp. with water is <90 degrees C, then treated with a base to produce the 2-aminobenzimidazole derivs. of formula (II) (where R1 and R2 are H, halogen, 1-4C alkyl or 1-4C alkoxy; X is a protonic acid gp.). The quality of the cyanamide is kept in stable state, the addn. reaction of o-phenylenediamines with protonic acid salts proceeds in safety, and by-prodts. on decompn. of the cyanamide are rarely produced, because the reaction is conducted at temps. below those at which there is danger of explosion through condensn. of the cyanamide. Overheating or decompn. of the cyanamide cannot take place due to the presence of the solvent.

Derwent Class. B02

International Patent Class (Additional): C07D-235/30



① 日本国特許庁

公開特許公報

特 許 願 (2)
(後記号ナシ)
昭和49年7月27日
特許庁長官 斎藤英雄 殿

1. 発明の名称

2-アミノベンズイミダゾール誘導体の製造法

2. 発明者

ナカシチユウオウマチ
住 所 大分県中津市中央町1丁目3番35号
氏 名 フタリケンイチ
代表者 渡 根 健 市 (ほか 4 名)

3. 特許出願人

住 所 大阪市東区平野町3丁目35番地
名 称 吉富製薬株式会社
(672) 代表者 田 坂 元 祐

4. 代理人 〒541

電話 541-2111 (代) 541-2112 (代) 541-2113 (代) 541-2114 (代) 541-2115 (代)
住 所 大阪市東区平野町3丁目35番地
吉富製薬株式会社内
氏 名 弁護士(6630) 高 宮 城 勝

5. 添付書類の目録

- (1) 明 細 書 1 通
- (2) 委任状 1 通
- (3) 特許願副本 1 通

49-08729J

① 特開昭 51-16669

④ 公開日 昭51.(1976)2.10

② 特願昭 49-8729J

② 出願日 昭49.(1974)7.29

審査請求 未請求 (全7頁)

庁内整理番号

6854 44

⑤ 日本分類

16 E36J

⑥ Int. Cl?

C07D 235/20

方式
審査



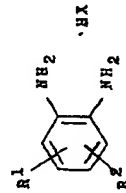
明 細 書

1. 発明の名称

1-アミノベンズイミダゾール誘導体の製造法

2. 特許請求の範囲

一般式

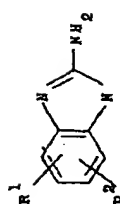


で表わされる化合物を、水との共熱蒸留度が90℃

未満の有機溶媒の存在下に、シアナミド本溶媒と

90℃に達しない温度で反応させ、ついでで蒸留で

処理することを特徴とする一般式



で表わされる1-アミノベンズイミダゾール誘導体

体の製造法。

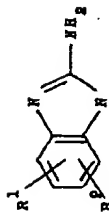
(式中、 R^1 , R^2 は水素、ハロゲン、炭素数 1

〜4 個のアルキルまたは炭素数 1〜4 個のアルコ

キルを、 X はプロトン酸基を示す。)

1 発明の詳細な説明

本発明は一般式



(1)

で表わされる 1-アミノベンズイミダゾール誘導体の製造法に関する。

式中、 R^1 , R^2 は水素、ハロゲン (フッ素、

塩素、臭素など)、炭素数 1〜4 個のアルキル (

メチル、エチル、プロピル、ブチル) または炭

素数 1〜4 個のアルコキル (メチル、エチル、

プロピル、ブチルなど) を示す。

- 2 -

炭素、一般式 (I) の化合物の製造法としては、

1-アミノベンズイミダゾール誘導体とプロモシアンの

付加反応による方法 [J.Chem.Soc. 1369 (1960)]

や 1-アミノベンズイミダゾール誘導体と

シアナミドとを 180°C で加熱する方法

[J.Chem.Soc. 5130 (1961)] が知られている。

しかし、前者の方法において用いているプロモ

シアンは非常に有毒であり、かつ重合しやすく、

さらに反応の速度が僅少なため取扱いがむずかし

く、工業的製造においては特別な設備を必要とす

る。その上、この反応は収率も良好でないので従

舊的な方法とはいえない。また後者の方法におい

ては、たとえば工業化学雑誌第 65 巻 490 頁に

「シアナミド誘導体の場合、シアナミドの濃度が高

まるにつれて、急速にシアナミドの重合および加

水分解反応が進行する。もしこのまま濃度を上げ

- 3 -

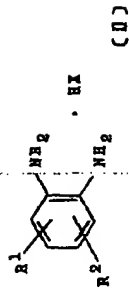
ていくと爆発的な重合が起る。Jと記載された日本化学会臨検化学講座第9巻189頁によれば「(シアナミドを)蒸留する場合は液温が90℃以上になると重合反応により爆発を起す場合があるから、この温度以下で充分注意して行う必要がある。Jと記載されているようにシアナミドを蒸留で加熱することは非常に危険を伴う。また収率も良くないので経済性に乏しい。

さらに一般式(I)の化合物を製造する方法として、 α -フェニレンジアミンとシアナミドとをある溶媒中、90～160℃でプロトン酸の存在下に反応させ、ついで生成物を酸塩基で処理する方法が知られている(西独公開特許第2216600号)。この方法においてもその反応温度でのシアナミドの危険性は皆無とはいえないが、またプロトン酸の存在下に加熱することはシアナミド

- 4 -

を分解させ、生成する酸塩基 α -フェニレンジアミンとの反応によつてベンズイミダゾロンを生成し、製品の質を低下させる。さらに、 α -フェニレンジアミンを蒸留で加熱することは、この化合物を酸塩基と製品に着色させるなどの欠点を有している。

本発明者らは酸塩基の結果、一般式



(式中、Xはプロトン酸を示す)

で表わされる化合物を、水との共沸温度が90℃未満の有機溶媒の存在下に、シアナミド水溶液を加え、90℃に達しない温度で付加反応させた後、精製で処理することにより、一般式(I)の化合物が安全かつ高品質に得られることを見出し、本

- 5 -

発明を完成した。

本発明方法によれば、レアナミドの品質は安定に保たれ、またローフエニレンジアミン誘導体
のプロトン濃度（式〔Ⅱ〕）との付加反応が安全
に進行し、さらにレアナミドの分解による反応副
成物は非常に少ないなどの利点がある。す
なわら、本発明の反応過程は、レアナミドの重合
反応による爆発の危険度が以下であり、反応中お
よび過熱による分解などレアナミドに誘因する危
険を防止するのみならず、90℃未満で沸騰する
のでレアナミド蓄積による急激な反応を未然に防
止でき、極めて安全性は高い。またローフエニレ
ンジアミン誘導体のプロトン濃度⁽⁵⁾が出発原料とし
て用いられるので、プロトン⁽⁵⁾濃度でのレアナミド
の分解による原料の生成が僅少であるため、有害
される不純物が少ない製品が得られる。

-6-

出発原料のローフエニレンジアミン誘導体のプロ
トン濃度としては、塩酸や硫酸などの無機酸類や
水酸、硝酸、プロピオン酸やp-トルエンスルホ
ン酸などの有機酸類が用いられる。なか、プロト
ン濃度としてp-プロトン濃度が最も良いが、無
機酸反応の際の少量のローフエニレンジアミン誘
導体やニプロトン酸類の混入があつてもかまわな
い。

レアナミドについては特に限定はなく、石灰質
系を水で抽出した希薄な水溶液から高濃度水溶液
まで使用できるが、通常50%水溶液が用いられ
る。使用量はローフエニレンジアミン誘導体のプ
ロトン濃度に対して少選利でよい。

用いる有機溶媒としては、前述したように水の
共沸組成が90℃未満のものであり、たとえばベ
ンゼン、クロロホルム、二酸化エタンなどがあけ

-7-

られる。

本発明の反応は発熱反応であり、溶液の温度に進行させるのがよい。また反応中、水が共沸により溜出するので系外に除去することが必要である。所定量の水が溜出した後、溶液を溜出するが、その後も反応温度は90℃に達しないようにする。

反応時間は使用される溶媒によつて異なるが、

通常1〜6時間である。

以下に

本発明の反応は温度を低下しアンモニアの発生がなくなるまで閉鎖反応を行う。用いる溶媒としては水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化バトリウムなどが用いられ、その使用量は0.5〜2モル当り。反応温度は90℃に達しない程度とし、反応時間はアンモニアガスの発生がなくなるまで、通常2〜4時間である。途中結晶が析出するので必要

- 8 -

な操作を行わなければならない。冷却後、反応物をろ過し、粗製物を得るが、無機物を除去するため冷水で洗浄する。特に精製する必要がある場合は、熱水、アルコールなどの溶媒で容易に精製される。

次に実施例をあげて本発明を具体的に説明する。

実施例1

0.5モル当りアンモニア・硫酸塩114.6g、ベンゼン100mlを原料器、温度計、冷却装置、温度計、および回流ロータを備えた1リットルの4口コルベンに仕込み加温する。50℃に達したならば50%アンモニア水溶液90gを回流ロータより徐々に加える。発熱しベンゼン-水の共沸点で溜溜する。回流後同温度で1時間反応した後、ベンゼンを溜出し、85℃付近で3時間反応する。次に50%水酸化ナトリウム水溶液を加え同温度で

- 9 -

2時間加熱攪拌する。冷却後、反応物を仔細し冷水で洗浄して乾燥すると、淡褐色結晶の2-アミノベンズイミダゾール110.5gが得られる。融点221~223度。ベンズイミダゾロン4.5%以下。

熱水より再結晶すると、融点228~230度の殆んど白色の結晶が得られる。

なお、o-フェニレンジアミン・塩酸塩は、ベンゼン中にo-フェニレンジアミンを溶解させ所定量の塩酸ガスを加えて合成するか、またはベンゼン中にo-フェニレンジアミンを溶解させ所定量の塩酸を加え脱水することにより合成され、そのまゝ反応に供してもよい。

実施例3

o-フェニレンジアミン・塩酸塩144.6g、クロロホルム100ml中に50%シアンアミド水溶液

-10-

液90gを添加し、実施例1と同様に反応処理すると、淡黄褐色結晶の1-アミノベンズイミダゾール94.9gが得られる。

融点213度~217度。ベンズイミダゾロン1%以下。

実施例4

o-フェニレンジアミン108gをベンゼン50ml中に溶解し、これに水溶液60gを加え、50度に加熱後、50%シアンアミド水溶液90gを添加し、実施例1と同様に反応処理すると、淡黄色結晶の1-アミノベンズイミダゾール102gが得られる。

融点211~213度。ベンズイミダゾロン1%以下。

実施例5

3,4-ジアミノトルエン122gをベンゼン

-11-

50 度に加熱後、50 度シアナミド水溶液 9.3 g

を低下し、実施例Ⅰと同様に反応処理すると、炭

黄色結品の2-アミミノ-5-メチルペンツイミダ

ゾール10.7gが得られる。融点198~202

५

实施例3

1-700-75=75314.2g

をベンゼン 30 ml 中に懸濁し、これに炭塩酸 10.

4 gを加え、50℃に加熱後、50 mlのアナミド

本誌第 9.3 巻を購下し、実効例！と同様に反応近

題すると、1-アミノ-3-クロロペンタミド

ゾーンの結晶 9.3 g が得られる。融点 167~1

6920

總代理 高宮會社 代理 士丹利

- 12 -

ナカツシ

氏 名 ムカ 'イ 'トシ ヒコ
 岡 井 俊 家

氏 名	スエ	ノブ	コレ	ヨシ
	東	延	之	和

氏 名	如ノソノ 龜之國	乃多口 社太郎
...

氏 名	住 址	テ 留	シ 留
-----	-----	-----	-----

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☐ FADED TEXT OR DRAWING

☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☒ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.